

München, 1960

Untersuchungen über die Kinetik
der Ascorbinsäure-Konzentrationen in
Gonaden, Nebennieren und Thymen von Ratten

Franz Lipp

Aus dem Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Johs. Brüggemann

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KINETIK
DER ASCORBINSÄURE-KONZENTRATIONEN IN
GONADEN, NEBENNIEREN UND THYMEN VON RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Franz Lipp
aus
Gründl (Bayern)

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Zipf

Referent: Prof. Dr. Dr. Johs. Brüggemann

Tag der Promotion: 26. 2. 1960



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Das Vitamin C und seine Bedeutung im Stoffwechsel	2
2. Die Ascorbinsäure in den Gonaden	4
a) Der Ascorbinsäuregehalt in den Ovarien	4
b) Der Ascorbinsäuregehalt in den Hoden	6
3. Die Ascorbinsäure in den Nebennieren	7
4. Der Thymus, seine Beeinflussung durch Hormone der Nebennierenrinde und der Gonaden sowie sein Ascorbinsäuregehalt	8
III. Material und Methodik	13
1. Vitamin C-Bestimmung	13
2. Versuchstiere	14
3. Zyklusbestimmung und Technik des Scheidenabstriches	15
4. Präparate	16
5. Aufarbeitung der Organe	16
6. Rechnerische Auswertung	17
IV. Versuche und Ergebnisse	18
1. Ergebnisse bei geschlechtsreifen weiblichen Kontrolltieren	19
2. Versuche über Einwirkung von Choriogonadotropin in Abhängigkeit von der Zeit an geschlechtsreifen weiblichen Ratten	19
3. Versuche mit Serumgonadotropin	21
4. Versuche mit Östradiol und Progesteron	22
5. Befunde bei seniler Sterilität weiblicher Ratten	22
6. Befunde bei partiellem Nahrungsentzug	22
7. Versuche mit nebennierenoperierten (NNOp) Tieren	24

	Seite
8. Untersuchungen an männlichen Kontrolltieren	26
9. Primogonylversuche bei männlichen Tieren	27
V. Diskussion	49
VI. Zusammenfassung	51
VII. Literaturverzeichnis	54

I. EINLEITUNG

Die Verteilung der Ascorbinsäurekonzentrationen des Organismus ist sehr unterschiedlich, wobei besonders der hohe Vitamin C-Gehalt der endokrinen Drüsen auffällt. Die absoluten Höchstwerte lassen sich in Nebennieren, Ovarien und Hypophysen nachweisen, aber auch in anderen Organen, wie zum Beispiel in Thymus und Leber, werden relativ hohe Gehalte gemessen.

Bisher lag das Hauptgewicht der Forschung auf der Aufzeichnung der Kinetik der Ascorbinsäurekonzentration in den Nebennieren. Die bisherigen spärlichen Literaturangaben der Ascorbinsäureveränderungen in den Gonaden sind durch Arbeiten aus dem hiesigen Institut ergänzt worden.

Im Rahmen der Untersuchungen, die in diesem Institut über die Korrelationen zwischen Gonaden, Nebennieren und Thymen durchgeführt wurden, fiel mir die Aufgabe zu, durch Ascorbinsäurebestimmungen zur Kenntnis der Vitamin C-Konzentrationen in Gonaden, Nebennieren und Thymen sowie der Gesetzmäßigkeit ihrer Schwankungen einen Beitrag zu leisten.

II. LITERATUR

1. Das Vitamin C und seine Bedeutung im Stoffwechsel

SZENT-GYÖRGYI (1) gelang es 1928 als erstem, das Vitamin C aus der Nebenniere kristallin darzustellen. Er bezeichnete es wegen seiner antiskorbutischen Wirkung als Ascorbinsäure.

Nach FRANKE (2) sind Menschen, Affen, Meerschweinchen und Präriehunde nicht in der Lage, Ascorbinsäure im eigenen Körper zu bilden, deshalb müssen sie diese mit der Nahrung aufnehmen. (Nach neueren Forschungen sollen auch die Larven der Wanderheuschrecken zur Aufzucht das Vitamin C bedürfen (2).) Die Mehrzahl der bisher daraufhin untersuchten Säugetiere, Vögel und Reptilien vermögen das Vitamin C selbst zu synthetisieren. Auch alle höheren und niederen Pflanzen können Vitamin C bilden. Sie stellen den Hauptlieferanten des Vitamins C dar. Es wurde in einer Reihe von tierischen Organen nachgewiesen, und zwar in Gehirn, Milz, Lunge, Leber, Pankreas, Herz, Thymus und in allen Drüsen mit innerer Sekretion sowie in Linse, Glaskörper und Kammerwasser des Auges.

Die wichtigste chemische Eigenschaft der Ascorbinsäure ist das starke Reduktionsvermögen. Sie geht dabei unter Abgabe von zwei H-Atomen in die Dehydroascorbinsäure über. Da dieser Vorgang reversibel ist, setzt sich das Vitamin C aus Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure zusammen. Beide Formen sind antiskorbutisch wirksam.

In Pflanzen ist nach STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER (3) und TANGL (4) das Vitamin C noch in einer dritten, gebundenen Form vorhanden, dem Ascorbigen, das ebenfalls antiskorbutisch wirksam ist. Gegenüber dem nicht gebundenen Vitamin C ist es gegen Oxydation widerstandsfähiger. Ascorbigen soll in der Pflanze bis zu 70 % des Vitamin C-Gehaltes ausmachen.

Bei der Frage der Synthese des Vitamins C ging man zunächst von der Beobachtung aus, daß Blattgrün mit einem hohen Chlorophyllgehalt auch einen hohen Vitamin C-Gehalt aufweist. Man vermutete, daß die Ascorbinsäure aktiv bei der Photosynthese der grünen Pflanzen beteiligt ist (BUKATSCH (5)).

FRANKE (2) hat nun in eingehenden Versuchen bewiesen, daß auch Pflanzen, die im Dunkeln gehalten werden (Kartoffelknollen, Zwiebeln und Spargelstros-

sen), in der Lage sind, erhebliche Mengen von Vitamin C zu bilden. Die Versuche führten weiter zu dem Ergebnis, daß der Vitamin C-Gehalt in der Abhängigkeit zu der Atmung sich verändert. Die Vitamin C-Synthese ist somit also ein dissimilatorischer, mit dem Stoffabbau und -umbau verbundener Vorgang. Der Autor schließt daraus, daß alle zur Atmung befähigten Organe auch in der Lage sind, Vitamin C zu synthetisieren. Über den Ablauf der Vitamin C-Synthese bestehen zwei Vorstellungen. Entweder werden die einfachen Zucker wie Glukose oder Galaktose unter Glykolyse zu 3 C-Körper abgebaut und anschließend in 1-Ascorbinsäure resynthetisiert, oder die 6 C-Kette geht direkt unter Inversion des Moleküls um 180° und über mehrere Zwischenverbindungen in die 1-Ascorbinsäure über. Der Autor hält es für möglich, daß beide Vorstellungen zutreffen.

FANGL (4) schreibt dem Vitamin C eine Bedeutung in der Zellatmung zu. Er bezeichnet es als unentbehrliches Glied der Oxydations- und Dehydrationsprozesse der Zellen.

KERSTEN, KERSTEN und STAUDINGER (6) fanden in den Mitochondrien von Schweinenebennieren einen Ascorbinsäuregehalt von 30 mg pro 100 g Mitochondrien. Sie stellten fest, daß die Ascorbinsäure die durch Mitochondrien bedingte DPNH-Dehydrierung beschleunigt. Die Dehydroascorbinsäure ist dazu nicht in der Lage. Die Ascorbinsäure bleibt dabei in ihrer reduzierten Form erhalten.

KIRSCH und STAUDINGER (7) konnten diese Befunde durch Messung des Sauerstoffverbrauches in der Warburgapparat weiter ergänzen und bestätigen. DPNH wird durch Mikrosomen nur langsam oxydiert, der Sauerstoffverbrauch wird erst beschleunigt durch Zugabe von Ascorbinsäure. Die Beschleunigung des Sauerstoffverbrauches muß auf die Aktivierung der DPNH-Oxydation durch Ascorbinsäure zurückgeführt werden. Cytochrom b_5 bewirkt eine deutliche Beschleunigung der Ascorbinsäure-Oxydation. In Gegenwart von DPNH, Mikrosomen und Cytochrom b_5 bleibt die eingesetzte Ascorbinsäure quantitativ in der reduzierten Form erhalten. Ohne Mikrosomen wird die Ascorbinsäure dagegen in Anwesenheit von DPNH unverändert schnell oxydiert. Es muß also in den Mikrosomen ein Faktor vorhanden sein, der Wasserstoff von DPNH auf ein Oxydationsprodukt der Ascorbinsäure überträgt und dieses Oxydationsprodukt ständig wieder rückreduziert. Die Ascorbinsäure ist dabei bereits in katalytischen Mengen wirksam.

2. Die Ascorbinsäure in den Gonaden

a) Der Ascorbinsäuregehalt in den Ovarien

Bei vergleichenden Untersuchungen der einzelnen Gewebsanteile des Ovars auf ihren Vitamin C-Gehalt stellte HUSZAK (8) 1933 fest, daß das Corpus luteum in seinem Blütestadium den höchsten Vitamin C-Gehalt besitzt. Seine Versuche ergaben beim Schwein 102 - 139 mg %. Ähnliche Ergebnisse erzielten MENDIVE und DEULOFEU (9) bei argentinischen Rindern (120-190 mg %), FUJITA und EBIHARA (10) ebenfalls bei Rindern (142-157 mg %) und NEUWEILER (11) beim Menschen (43-139 mg %).

BISKIND und GLICK (12) führten die Versuche weiter und untersuchten den Vitamin C-Gehalt des Corpus luteum beim Rind in den einzelnen Zyklusstadien. Dabei ergaben sich von der Blütezeit bis zur Involution Vitamin C-Werte von 140-30 mg %.

COSTE, DELABARRE und LACRONIQUE (13) berichteten über den Vitamin C-Gehalt von Rattenovarien in den einzelnen Zyklusstadien. Die höchsten Werte fanden sie im Metoestrus und im Dioestrus, den stärksten Abfall im Prooestrus, während im Oestrus bereits ein leichter Vitamin C-Anstieg zu erkennen war. Sie erklärten sich diese Dynamik in der Vitamin C-Konzentration mit der Produktion der gonadotropen Hormone und Hypophysenvorderlappen. SCHRAMM (14) erzielte den niedrigsten Vitamin C-Wert in Rattenovarien im Oestrus und verzeichnete ein kontinuierliches Ansteigen des Vitamin C-Gehaltes bis zum Dioestrus. Gleichzeitig konnte der Autor auch ein Absinken des Ovargewichtes (bezogen auf das Körpergewicht) feststellen. Er erklärt damit einen Teil des gemessenen Abfalls von maximal 21,6 %. Jedoch bleibt auch noch nach der Berücksichtigung des veränderten Ovargewichtes ein wirklicher Abfall von maximal 5,1 %.

Der Einfluß der Trächtigkeit auf den Vitamin C-Gehalt des Ovars untersuchten PINCUS und BERGMANN (15). Sie fanden die signifikantesten Veränderungen des Ascorbinsäurewertes am Corpus luteum. Den höchsten Gehalt an Vitamin C erreichte das Corpus luteum am dritten Tag post coitum, dann verlief die Ascorbinsäurekurve parallel zur Wachstumskurve des Corpus luteums.

EHMKE, DAVEY und TODHUNTER (16) stellten Versuche an über den Ascorbinsäuregehalt der Ovarien von Ratten bei verschiedenen Belastungen durch Diätfütterung. Den Tieren wurde in einer Versuchsreihe zusätzlich zur Nahrung

Vitamin C oral verabreicht, in einer anderen Versuchsanordnung bekamen sie eine vitamin-C-freie Kost. Gleichzeitig untersuchten die Autoren die Ascorbinsäurekonzentration in Ovarien bei verschiedenen Altersgruppen der Ratten. Sie stellten fest, daß weder Alter noch Diät eine Veränderung des Vitamin C-Gehaltes in den Ovarien hervorrufen.

Die Beeinflussung der Vitamin C-Konzentration der Ovarien durch spezifisch glandotrope Stimulierung wurde von CLEASSON und Mitarbeitern (17, 18, 19, 20) untersucht. Sie verabreichten Kaninchen hochdosierte Gaben von Serumgonadotropin im Differenzversuch, d. h. im Vergleich von vor der Injektion exstipierten Ovar mit dem verbliebenen. Die Autoren fanden eine Abnahme der Ascorbinsäurekonzentration.

NOACH und VAN REES (21) teilten mit, daß sie bei 100 E Choriongonadotropin einen Abfall nach vier Stunden erzielten. Niedrigere Gonadotropindosen wurden von den Autoren nicht geprüft.

HÖKFELT (20) behandelte trächtige Kaninchen mit 450 E Serum-Gonadotropin intravenös. Er stellte sowohl eine Gewichtsveränderung als auch eine Dynamik der Vitamin C-Konzentration im Ovar fest. Die Gewichtsveränderung bezog sich in der Hauptsache auf das Corpus luteum, und zwar zeigte sich nach 12 Stunden ein Anstieg um 39 %, nach 48 Stunden ein Abfall um 12 % unter dem Normalwert. Diese Werte berücksichtigte der Autor bei der Berechnung der Vitamin C-Werte, welche zu Beginn des Versuchs bis 35 % unter dem Normalwert absanken und nach 24 Stunden bis auf 70 % über den Normalwert anstiegen.

SCHRAMM (14) stellte nach Choriongonadotropin ebenfalls eine Änderung im Ovargewicht gegenüber den Kontrolltieren fest. Die auf das Körpergewicht bezogenen Ovargewichte lagen schon bei der Dosis von 5 E Choriongonadotropin um 21 % höher als die Vergleichswerte. Bei der subcutanen Injektion von 100 E konnte nach acht Stunden eine Vergrößerung des Ovargewichtes um ca. 48 % festgestellt werden. Den stärksten Abfall von Vitamin C erzielte der Autor acht Stunden nach der Injektion.

Befunde der Ascorbinsäuredynamik nach Choriongonadotropininjektion in ihrer Gesetzmäßigkeit nach Zeit und Dosiswirkung veranlaßten KARG (22), in einer Mitteilung auf eine entsprechende Möglichkeit des Gonadotropinnachweises an Ratten hinzuweisen.

SCHRAMM (14) untersuchte die Auswirkungen von beidseitiger Nebennieren-Exstirpation auf den Zyklus und auf den Vitamin C-Gehalt der Ovarien von

Ratten. Bei dem nur auf vier Tage angesetzten Versuch wurde bei zwei Tieren ein Aussetzen des Zyklus beobachtet. Der Vitamin C-Gehalt der Ovarien sank auf einen Mittelwert von 70 mg % gegenüber einem Kontrollwert von 86 mg %.

Bei einem ebenfalls kurzfristig angesetzten Hungerversuch (vollständiger Nahrungsentzug über 48, 96 bzw. 120 Stunden) wurden keine Veränderungen im Vitamin C-Gehalt der Ovarien festgestellt. Der Zyklus sistierte jedoch nach 120 Stunden.

b) Der Ascorbinsäuregehalt in den Hoden

GIROUD, LEBLOND und GIROUX (23) vermuteten die Ascorbinsäureansammlung in Hoden im Interstitium und nicht in den Tubuli. HENKES (24) hält jedoch die histochemischen Untersuchungen von GIROUD et al. als nicht zuverlässig. NOACH und VAN REES (21) bezweifeln ebenfalls die ausschließliche Lokalisation der Ascorbinsäure im Interstitium.

COSTE, DELABARRE und LACRONIQUE (13) fanden den höchsten Gehalt von Vitamin C in den Hoden von Ratten im Alter von einer Woche. Der Ascorbinsäuregehalt sinkt bis zur Geschlechtsreife stetig ab und bleibt dann konstant. Die Autoren vermuten, daß die schrittweise Abnahme dem wachsenden Einfluß der Hypophyse zuzuschreiben ist. Sie untersuchten in ihren Versuchen die beiden Hoden jedes Tieres getrennt, stellten dabei aber keine Unterschiede zwischen den beiden Organen fest. Die Vitamin C-Abnahme betrug von 60 mg % auf 26 mg % bei geschlechtsreifen Tieren.

NOACH und VAN REES (21) versuchten, durch die Belastung des Organismus mit Choriogonadotropin (100 E) und mit Serumgonadotropin (20 E) eine Änderung der Ascorbinsäurekonzentration in den Hoden zu erreichen, ähnlich den Ergebnissen an Gonaden weiblicher Tiere. Die Vitamin C-Bestimmung erfolgte 1, 4 und 12 Stunden nach der Injektion. Es war kein deutliches Ergebnis zu erzielen.

Die Autoren operierten einige Ratten nach Steinach, d. h. die vasa efferentes werden zwischen Hoden und Nebenhoden ligiert und durchtrennt. Die Folge ist, daß die Tubuli atrophieren, das Interstitium bleibt jedoch erhalten, da die Blutversorgung nicht gestört ist. Auch hier konnte im Versuch kein Ascorbinsäureabfall erreicht werden.

3. Die Ascorbinsäure in Nebennieren

Die Nebennieren sind als besonders ascorbinsäurereiche Organe bekannt. HUSZAK (8) fand hohe Konzentrationen von Ascorbinsäure nicht nur in der Rinde, sondern auch im Nebennierenmark. GLICK und BISKIND (25) stellten den größten Ascorbinsäuregehalt in der zona fasciculata der Nebennierenrinde fest, die gleichzeitig den stärksten Anteil an der Funktion der Nebennierenrinde besitzt. Diese Ergebnisse, ergänzt durch die Versuche von GIROUD (26), wonach die Nebennierenrinde 149 mg %, das Nebennierenmark nur 94 mg % Vitamin C enthält, führten zu der Hypothese, daß das Vitamin C in Zusammenhang mit der hormonellen Funktion des Organs steht.

SAYERS, SAYERS, LIANG und LONG (27) war es 1946 gelungen, einen Abfall der Ascorbinsäurekonzentration in solchen Nebennierenrinden festzustellen, welche durch einen "Stress" zu verstärkter Aktivität veranlaßt worden war. Denselben Erfolg erzielten sie auch spezifisch durch die Verabreichung von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH). Nach diesen Ergebnissen zeigte sich der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere als ein brauchbarer Index für die Rindenaktivität.

Den Unterschied zwischen Verabreichung von ACTH an hypophysektomierten Tieren und dem Einsetzen eines "Stress" an nichthypophysektomierten Tieren am Abfall der Ascorbinsäure in der Nebenniere bestimmten BRIGGS und TOEPEL (28) an Meerschweinchen. Sie legten den Versuchstieren eine Kanüle in die Nebennierenvene und untersuchten das so gewonnene venöse Blut auf seine Ascorbinsäurekonzentration. Während bei den mit ACTH behandelten hypophysektomierten Tieren der Vitamin C-Anstieg im Blut dem Vitamin C-Abfall in der Nebenniere entsprach, war der Vitamin C-Verlust bei den Stress-Tieren größer als der Anstieg im Nebennierenblut. Als "Stress" wurde das Einlegen der Kanüle in die Vene angenommen. Die Differenz der Ergebnisse der beiden Versuchsgruppen wird so erklärt, daß bei den "Stress-Tieren" im Gegensatz zu den "ACTH-Tieren" die Blutuntersuchung nicht gleich bei Beginn des Stress vorgenommen werden konnte, und daß der Ascorbinsäureabfall durch Stress in der Nebenniere sehr rasch vor sich geht. MUNSON und TOEPEL (29) fanden in ähnlichen Versuchen, daß das Anwachsen der Ascorbinsäurekonzentration im Blut der Nebenniere größer ist bei Verabreichung von ACTH als der Verlust in der Nebenniere selbst. Sie vermuten, daß das ACTH sowohl die Biosynthese als auch die Abgabe von Vitamin C ansteigen läßt. Bereits 1948 haben SAYERS, SAYERS und WOODBURY (30) festgestellt, daß eine direkte Abhängigkeit von

der Dosierung des ACTH und dem Ascorbinsäureabfall in der Nebenniere besteht. Ihre Versuche nahmen sie ebenfalls an hypophysectomierten Tieren vor.

Auch nach Adrenalingaben beobachteten LONG und FREY (31) einen Vitamin C-Abfall in den Nebennieren. ABDERHALDEN (32) nimmt an, daß das Adrenalin eine ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse bewirkt, die wiederum für den Vitamin C-Abfall verantwortlich ist.

MOSONYI (33) untersuchte die Wirkung von Sexualhormonen auf die Vitamin C-Konzentration in Nebennieren an Meerschweinchen. Die Versuche ergaben, daß männliche Sexualhormone nur an männlichen Tieren eine Verminderung des Vitamins C hervorrufen, während weibliche Sexualhormone sowohl an männlichen als auch an weiblichen Tieren einen Abfall des Vitamins C in der Nebenniere bewirken. Sie sind also in ihrer Wirkung unspezifisch. Die Frage taucht nun auf, ob die Beeinflussung des Follikelhormons auf den Vitamin C-Spiegel des männlichen Organismus unmittelbar oder durch direkte oder indirekte Aktivierung (indirekt über die Hypophyse) der Keimdrüsen oder der Schilddrüse erfolgt. Sowohl bei kastrierten und thyreoidektomierten Tieren blieb die Verminderung des Vitamins C erhalten, so daß daraus geschlossen worden ist, daß das Follikelhormon unmittelbar wirkt. Der Autor hält jedoch auch eine Beeinflussung durch die Hypophyse für möglich.

4. Der Thymus, seine Beeinflussung durch Hormone der Nebenniere und der Gonaden sowie sein Ascorbinsäuregehalt

Der Thymus ist ein lymphatisches Organ, das von einer bindegewebigen Kapsel umgeben und durch bindegewebige Septen in einzelne Läppchen eingeteilt wird. Diese wiederum bestehen aus Mark- und Rindenschicht, wobei das Mark einen einheitlichen, jeden Thymuslappen durchziehenden Markstrang darstellt. Im Mark finden sich auch die sogenannten Hassall'schen Körperchen (TESSE-RAUX (34)).

Nach GRAU (35) besteht der histologische Aufbau des Thymus aus lymphoreticulärem Gewebe, dessen beide Gewebelemente, Reticulumzellen und Lymphocyten, in einem einheitlichen Plasmanetz, einem Symplasma, verbunden sind. Dieses Strukturprinzip ist sowohl im Mark als auch in der Rinde enthalten. Die Lymphocyten können sich bei Bedarf aus dem Netz lösen und werden dann

zu runden Blutzellen,

Die postnatal Entwicklung des Thymus vollzieht sich nach TESSERAUX (34) anders als bei allen anderen Organen des Körpers. Zur Zeit der Geburt besitzt er das höchste relative Gewicht, im Verlauf der Pubertät das höchste absolute Gewicht. Dieses sinkt dann stetig und irreversibel ab, was als Altersinvolution, oder nach HAMMAR (36) als Pubertätsinvolution, bezeichnet wird.

Über die physiologische Bedeutung des Thymus sind noch keine eindeutigen Ergebnisse vorhanden. Jedoch ist die von früheren Forschern vertretene Auffassung, den Thymus als endokrine Drüse zu bezeichnen (BOMSKOV (37)), als nicht mehr haltbar anzusehen (TESSERAUX (34) , BARGMANN (38), KARG (39)).

Nach BARGMANN (38) ergeben sich keine Anhaltspunkte, daß bestimmte Zellelemente des Thymus als sezernierendes Drüsenepithel im Sinne einer endokrinen Drüse aufzufassen sind. Auch sind bis heute durch Thymektomien keine spezifischen Ausfallserscheinungen mit Bestimmtheit nachgewiesen worden (TESSERAUX (34)). Das von BOMSKOV (37) gefundene Thymushormon ist ebenfalls an Hand der Literatur als widerlegt anzusehen.

Der Thymus ist ein sehr nähr- und wirkstoffreiches Organ. Nach TESSERAUX (34) besitzt er mit 249 mg % den höchsten Nucleinsäuregehalt. Auch weist er erhebliche Vorräte an Vitaminen (B_2 , B_{12} , C), Cholin, Cystein und Cholesterin und an Fermenten wie Diastase und Nuclease auf. Bedeutsam für die physiologische Betrachtung des Thymus ist weiter die große Bereitschaft des Organs, auf mannigfache Reize stark mit Rückbildung zu reagieren. Nach TESSERAUX (34) ist diese passive Reaktionsbereitschaft des Thymus in einem Maße ausgeprägt, wie sie sonst keinem anderen Organ zukommt. BARGMANN (38) bezeichnet sie als accidentielle Involution.

HAMMAR (36) hat folgende Typen der accidentiellen Involution unterschieden: Hunger-, Infektions-, Intoxikations-, Röntgen-, Graviditäts- und Saisontypus.

Die Empfindlichkeit gegen Hunger ist besonders groß. Man hat den Thymus sogar als "Indikator des Ernährungszustandes" bezeichnet. HAMMAR (36) gibt an, daß das Gewicht von Kaninchenthymen nach dreitägigem Fasten auf die Hälfte absank.

Da die Altersinvolution des Thymus zeitlich einhergeht mit der Entwicklung der Gonaden, hat man schon frühzeitig an eine Beziehung zwischen Thymus und Gonaden gedacht. DISCHREIT (40) hat demgegenüber keine zeitlichen

Beziehungen zwischen Pubertät und Altersinvolution festgestellt. KARG (41) hat die abweichenden Befunde in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Haltungsbedingungen gebracht.

TESSERAUX (34) zitiert zahlreiche Autoren, welche nach der Kastration junger Tiere ein Ausbleiben der Altersinvolution, ja sogar eine Hyperplasie des Thymus festgestellt haben. Nach PLAGGE (42) sollen sich weder makroskopische noch mikroskopische Unterschiede zwischen den persistierenden Thymen der Kastraten und den nicht involvierten Thymen junger Tiere feststellen lassen. Der Autor konnte bei kastrierten männlichen Ratten dann die stärkste Thymushyperplasie feststellen, wenn die Tiere bis zum fünfzigsten Lebenstag kastriert und am achtzigsten Lebenstag seziiert wurden. Im Gegensatz zur Kastration ruft die Verabreichung von Sexualhormon eine unphysiologische Involution des Thymus hervor. DOUGHERTY (43), PLAGGE (42) u. a. berichten, daß praktisch alle hormonal aktiven Steroide eine Thymusinvolution hervorrufen. Die stärkste Aktivität wird jedoch den Östrogenen zugeschrieben.

BROLIN (44) und SELYE (45) machten Versuche an nebennierenlosen Tieren mit Östrogenen. Bei den üblichen Dosierungen, bei welchen an gesunden Tieren eine Involution erreicht werden konnte, war hier kein Erfolg zu verzeichnen. Erst mit sehr hohen Dosen konnte eine Rückbildung erzielt werden. SELYE (45) schließt daraus, daß die Östrogene in hoher Konzentration auch ohne adrenocorticale Stimulierung wirksam sind.

ELERT (46) hat die cortical-bedingte Genese der Graviditätsinvolution des Thymus an Hand von Rattenversuchen bewiesen. Er nimmt dafür folgende Reaktionskette an: Placentäre Östrogene - Hypophysenvorderlappen - ACTH - Nebennierenrinde - Thymus. Die östrogen-bedingte Involution wäre innerhalb physiologischer Grenzen demnach allein durch die Rindenaktivierung möglich.

Als Folge einer Adrenalexstirpation gibt TESSERAUX (34) eine Vergrößerung des Thymus an, jedoch glaubt KARG (39), daß diese scheinbar relative Hyperplasie teilweise zu Lasten der Körpergewichtsabnahme geht. Die Verabreichung von corticotrop wirksamen Hypophysenextrakten (MOON (47)) oder von Nebennierenrindenextrakten (SELYE (48)) führt zu einer Thymusinvolution. Versuche mit ACTH und Cortison haben diese Ergebnisse bestätigt (BACHMANN (49), BAKER, INGLE und LI (50), STUDER (51)).

Diese Thymusinvolution durch ACTH oder Cortison kann nun in Beziehung gebracht werden zu der accidentiellen Involution bei Nahrungsentzug, da eine Hungerbelastung auch mit einer Aktivierung des HVL-NNR-Systems einhergeht

(TEPPERMAN, ENGEL und LONG (52), WHITE, DOUGHERTY (53)).

Nimmt man an, daß diese accidentielle Involution des Thymus durch die Aktivierung des HVL-NNR-Systems erfolgt, so müßte sie bei Adrenalexstirpation herabgesetzt oder gar aufgehoben sein. SELYE (54) weist schon darauf hin, daß bei adrenaletomierten Tieren die Wirkung von schweren toxischen Stressoren auf den Thymus ausbleibt. WHITE und DOUGHERTY (53) ist es gelungen nachzuweisen, daß bei nebennierenlosen Mäusen das lymphoide Gewebe durch Hungerstress nicht beeinflußt wird. Nach FRANK und Mitarbeitern (55) gelingt es, eine bereits ablaufende Hungerinvolution der Adrenalexstirpation zu verlangsamen. Von einer ähnlichen Wirkung der Gonadektomie berichten SZEGO und WHITE (56). KARG (39) konnte zwar eine Hungerinvolution durch Adrenaletomie verhindern, jedoch unabhängig von einer Kastration. Er nimmt an, daß die Ursache dieser abweichenden Ergebnisse in dem unterschiedlichen Zeitpunkt der Kastration zu suchen ist. Bei SZEGO und WHITE (56) kann der Zwischenraum von drei Wochen zwischen Kastration und Verwertung zu einer veränderten Stoffwechsellaage geführt haben.

YAVORSKY, ALMADEN und KING (57) untersuchten den Vitamin C-Gehalt verschiedener Organe, darunter auch den des Thymus. Die Ascorbinsäurekonzentration des Thymus entsprach dabei der des Pankreas. Sie stellten fest, daß der Vitamin C-Gehalt des Thymus mit zunehmendem Alter des Tieres abnimmt. Mit einem Titrationsverfahren mit Dichlorindophenol führten sie Vitamin C-Bestimmungen bei einzelnen Geweben des Menschen durch und fanden, daß das Vitamin C sowohl an Menge als auch an Konzentration dem des Meerschweinchens entsprach.

Vitamin C-Gehalt von Nebennieren und Thymus des Menschen in verschiedenen Altersstufen in mg/g:

Alter:	1-30 Tg.	1-12 Mon.	1-10 Jah.	11-45 Jah.	45-77 Jah.
Thymus:	0,304	0,319	0,190	-	0,046
NN:	0,581	0,525	0,550	0,393	0,230

MORGANO (58) bringt den Vitamin C-Gehalt des Thymus in Zusammenhang mit einer "Aktivität des Organs". Es kommt zu einer ständigen Abnahme der Vitamin C-Konzentration von den Geburt über die Pubertät bis zum Alter. Er gibt folgende vergleichende Vitamin C-Werte bei Meerschweinchen in mg % an:

NN:	Hoden:	Ovarien:	Thymen:
181,07	71,10	92,59	77,49

GLICK und BISKIND (59) untersuchten die Vitamin C-Konzentration des Rinderthymus in verschiedenen Entwicklungsstadien. Die Konzentration des ganzen Organs war nahezu konstant, vom weniger als vier Monate alten Fetus bis zum Kalb. Der Vitamin C-Gehalt nimmt dann bis zum erwachsenen Tier stetig ab. Die Autoren geben folgende Mittelwerte in mg/g an:

Kalb	Jungrind	Kuh und Bulle
0,35-0,52	0,23-0,36	0,04-0,17

Die Vitamin C-Konzentration in den Thymuszellen war ungefähr dieselbe wie bei Fetus, Kalb und Jungrind. Die Vitamin C-Abnahme im höheren Alter beruht auf einer Verschiebung des Thymusgewebsanteils zu Gunsten von Fett und Bindegewebe, welche Vitamin C-arm sind. Es kommt also zu keinem eigentlichen Vitamin C-Abfall.

In vorstehender Literaturübersicht konnte dargelegt werden, daß die Kenntnis der Bedeutung der Ascorbinsäure in den Nebennieren, Gonaden und im Thymus trotz vieler Einzelbefunde noch lückenhaft ist. Mit einer im Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München modifizierten Vitamin C-Bestimmungsmethode wurden im Rahmen der einleitend angegebenen Fragestellung Versuche an Ratten vorgenommen, über die nachstehend berichtet wird.

III. MATERIAL UND METHODIK

1. Vitamin C-Bestimmung

Die Bestimmung der Ascorbinsäure in organischen Geweben ist einmal im histologischen Verfahren, zum anderen auf chemischem Wege möglich. Das histologische Verfahren beruht auf der Fähigkeit der Ascorbinsäure, angesäuertes Silbernitrat zu reduzieren. Diese Methode, von GIROUD und LEBLOND (60) ausgearbeitet, wurde von CLARA (61) in Bezug auf ihre Spezifität und quantitative Bestimmung sehr in Frage gestellt, da neben der Ascorbinsäure auch andere im Protoplasma enthaltenen Stoffe die Eigenschaft haben, saures Silbernitrat zu reduzieren. Ferner wird die mit der Ascorbinsäure in Redoxbeziehung stehende Dehydroascorbinsäure nicht erfaßt.

ROE und KUETHER (62) entwickelten ein chemisches Verfahren, das von SAYERS und Mitarbeitern (30) speziell zur Untersuchung von Nebennieren von Ratten verwendet wurde und in welchem die Dehydroascorbinsäure mitbestimmt wird. BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER (63) veröffentlichten 1956 eine vereinfachte Modifikation, die in Arbeiten des Instituts hinreichend erprobt wurde, und bei der die Katecholaminwerte miterfaßt werden. Von außerhalb des Instituts liegen Berichte über eine Anwendung des Verfahrens von MATHIES (64, 65), KAISER (66), VON KUEPACH (67) und LASCHET, HOHLWEG und CZECHATKA (68) vor.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse wurden nach dieser, im hiesigen Institut entwickelten Methode erreicht. Dabei wird die Ascorbinsäure durch 4 %ige Trichloressigsäure und Celite 535 (Firma Schneider & Cie., Winterthur) aus den zerriebenen Organen extrahiert. Nach Trennung des Extraktes wird filtriert, bzw. zentrifugiert und mit Brom oxydiert. Nach Zugabe von 2,4-Dinitrophenylhydrazin, kurzem Erhitzen von genau fünf Minuten im kochenden Wasserbad, entsteht nach Zugabe von 70 %iger Schwefelsäure der Farbtön, welcher eine quantitative kolorimetrische Bestimmung ermöglicht. Mit demselben Verfahren wurden die zur Berechnung der gefundenen Adrenalin- und Ascorbinsäurewerte nötigen Eichkurven mit reinem 1-Adrenalin der Firma Schuchardt, München, und mit acidum ascorbicum puriss. cryst. der Firma E. Merck A. G., Darmstadt, hergestellt. Die auf diese Weise nachgearbeitete und für unsere Fragestellung herangezogene Ascorbinsäure-Eichkurve

ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

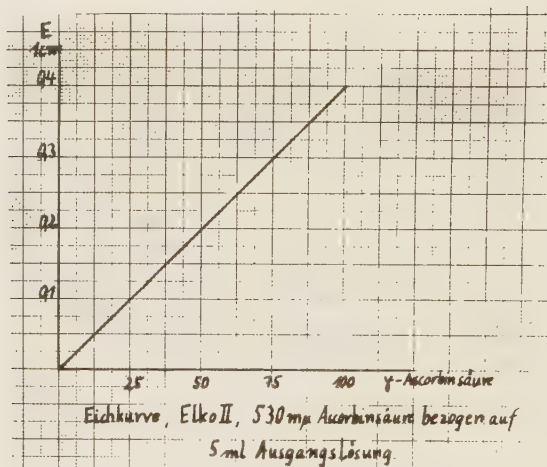


Abb. 1

2. Versuchstiere

Für die Versuche fanden Ratten eines Sprague-Dawley-Stammes Verwendung. Das Gewicht der weiblichen Tiere wurde zwischen 110 und 160 g gehalten, wobei die Geschlechtsreife der Tiere eingetreten war, während bei den männlichen Tieren das Gewicht (mit Ausnahme der auf den Seiten 45-48 eigens angeführten Tiere) in der Hauptsache zwischen 90 und 100 g lag. Abgesehen von den Hunger-Stress-Versuchen (siehe Seite 22) hatten die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser. Das Futter, eine sojaschrotreiche Diät, setzte sich zusammen aus

45 %	Weizenschrot
33 %	Maisschrot
15 %	Sojaschrot
3 %	Magermilchpulver
2 %	Luzerne Grünmehl
2 %	Mineralstoffmischung
(40,0 %	kohlensaurer Futterkalk
30,0 %	phosphorsaurer Futterkalk
24,5 %	Viehsalz
5,0 %	Magnesiumsulfat
0,5 %	Spurenelementsalze (Fe:Cu:
	Mn:Co = 5 : 1,5 : 1 : 0,2)).

3. Zyklusbestimmung und Technik des Scheidenabstriches

LONG und EVANS (69) stellten zuerst ein festes System zur Bestimmung des Zyklus der Ratte am Zellgehalt des Vaginalausstriches auf. YOUNG, BOLING und BLANDAU (70) suchten den Zeitpunkt der Ovulation zu finden. SCHRAMM (14) beurteilte in Anlehnung an VERZAR (71) die Zyklusstadien nach dem Vaginalausstrich in Dioestrus, Prooestrus, Oestrus und Metoestrus.

Mit einer ausgeglühten Platinöse wurde aus dem inneren Bereich der Scheide etwas Schleim entnommen und auf einen Objektträger fixiert. Die Färbung erfolgte nach Pappenheim mit May-Grünwald- und mit Giemsa-Lösung. Der Ausstrich wurde täglich zum gleichen Zeitpunkt, und zwar jeweils am Vormittag zwischen 9 und 10 Uhr, vorgenommen, bis die Tiere im Versuch Verwendung fanden.

Die Beurteilung der Ausstriche erfolgte unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung nach folgendem Schema (siehe auch SCHRAMM (14)):

Zyklus- stadien	Leuko- zyten	Epithel- zellen	Verhorntes Epithel (Schollen)	Konsi- stenz d. Abstrichs	Dauer (Std. n.)
Dioestrus	++(+)	-	-	schleimig	48
Prooestrus	-	+++	+	wäßrig	12
Oestrus	-	-	+++	weiß flockig	24
Metöestrus	+++	+	+	wäßrig und wenig Schleim	12

4. Präparate ¹⁾

Die zu den Versuchen angewandten Präparate wurden subcutan injiziert. Folgende Präparate fanden Verwendung:

Choriongonadotropin (Primogonyl)
 Serumgonadotropin (Anteron)
 Östradiolbenzoat (Progynon)
 Progesteron (Proluton) .

5. Aufarbeitung der Organe

Die Tiere wurden durch Scherenschlag dekapitiert. Sodann folgte die Entnahme der zu untersuchenden Organe mit dem umliegenden Fettgewebe, um ein Austrocknen und damit einen Gewichtsverlust nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Nebennieren wurden auf 0,1 mg, die Ovarien, Hoden und Thymen auf 1 mg und die Uteri auf 5 mg genau gewogen. Um diesen Arbeitsgang möglichst abzukürzen und um den Versuch übersichtlich zu gestalten, fanden immer nur zwei -----

1) Der Firma Schering, Berlin, sei für die Überlassung der Hormonpräparate bestens gedankt.

bis drei Tiere gleichzeitig Verwendung.

6. Rechnerische Auswertung

Die aus den Einzelwerten einer Versuchsgruppe ermittelten Durchschnittswerte wurden nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

errechnet. Die Streuung der Einzelwerte ergab sich aus der Formel

$$s = \frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n-1}$$

Die Zufallswahrscheinlichkeit der Gruppenunterschiede wurde mit Hilfe des Wildcoxon-Testes (72) geprüft.

IV. VERSUCHE UND ERGEBNISSE

Entsprechend der Fragestellung des Themas wurde eine Reihe von Rattenversuchen durchgeführt, wobei folgende Kriterien zur Auswertung kamen:

Das Körpergewicht der Tiere kurz vor der Tötung, Organgewichte von Nebennieren, Gonaden, und bei weiblichen Tieren zum Teil der Uteri, bei jüngeren Tieren das Gewicht der Thymen. Die Ascorbinsäuregehalte wurden nach dem bereits beschriebenen Verfahren aus Nebennieren, Gonaden und den Thymen bestimmt. Bei einigen Versuchen war es notwendig, den Zyklus der verwendeten weiblichen Tiere zu verfolgen, um den bekannten zyklusbedingten Schwankungen des Vitamin C-Gehaltes in den Ovarien Rechnung zu tragen (COSTE und Mitarbeiter (13), SCHRAMM (14)). Da, wie im methodischen Teil erläutert, bei der Ascorbinsäurebestimmung in Nebennieren der Adrenalinwert mitgewonnen wurde, fand dieser auch bei den Protokollen Berücksichtigung. Die insgesamt in dieser Weise ausgewerteten 186 Ratten lassen sich im Sinne der Versuchsanstellung in neun Serien einteilen:

Einleitend sind "Normalwerte" bei weiblichen Tieren zu besprechen, die auf Grund von Kontrollversuchen parallel zu den übrigen Experimenten gewonnen wurden (I).

In Ergänzung zu den im Institut gemachten experimentellen Erfahrungen von SCHRAMM (14), der die Dosisabhängigkeit der Ascorbinsäure-Kinetik in Ovarien bei Choriongonadotropinapplikation bestätigen konnte, lag der Schwerpunkt eigener Versuche darauf, die Veränderung im zeitlichen Verlauf zu erfassen (II).

Weiterhin wurde gegenüber der bekannten Wirkung des Choriongonadotropins in einer Versuchsreihe ein Serumgonadotropinpräparat geprüft (III).

In weiteren Tastversuchen (IV) kamen mit Östradiol und Progesteron zwei typische Hormone des weiblichen Organismus zur Anwendung.

Zur Kenntnis der Altersveränderung wurden einige ältere weibliche Zuchttiere nach Erreichen von seniler Sterilität in den Untersuchungsgang einbezogen (V).

Mit dem angegebenen methodischen Repertoire wurde fernerhin Tiermaterial ausgewertet, das durch die Arbeiten von KARG (39) über die Korrelationen zwischen Nebennieren und Gonaden im Institut durchgeführt wurde (VI, VII).

Zur Klärung der gonadotropen Beeinflußbarkeit der Gonadenascorbinsäure bei

männlichen Tieren wurden ebenfalls entsprechende Versuche durchgeführt (IX), denen eine genaue Untersuchung der Verhältnisse bei männlichen Kontrolltieren vorausging (VIII) .

Die protokollierten Werte sind in den Tabellen (1 mit 23) ausführlich zusammengestellt worden; die Ergebnisse sollen nachstehend im einzelnen besprochen werden.

I. Ergebnisse bei geschlechtsreifen weiblichen Kontrolltieren

Während der Versuchszeit gelangten 49 unbehandelte weibliche Tiere zur Auswertung, und zwar wurde angestrebt, daß in jedem Aufbereitungsgang auch jeweils vergleichbare Kontrolltiere ausgewertet wurden. Dadurch war die Gewähr für eine direkte Bezugsmöglichkeit der Ergebnisse gegeben, nachdem, wie auch von SCHRAMM (14) bereits dargelegt werden konnte, bei unbehandelten Tieren verhältnismäßig gut reproduzierbare Werte ermittelt werden konnten, wenn man die Zyklusstadien berücksichtigte. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 1 als Mittelwerte zur Übersicht gebracht, wobei die für den Vergleich mit den weiteren Ergebnissen wichtigen Ascorbinsäurewerte sowie die relativen (auf Körpergewicht bezogenen) Ovargewichte einer Streuungsberechnung unterzogen wurden.

II. Versuche über Einwirkung von Choriongonadotropin in Abhängigkeit von der Zeit an geschlechtsreifen weiblichen Ratten

Zur genaueren Kenntnis des Verhaltens des Ascorbinsäuregehaltes in Thymus, in Nebennieren und Ovarien nach Anwendung von Choriongonadotropin wurden acht Versuchsserien mit 52 Ratten durchgeführt. Dabei sollte, wie einleitend dargelegt, insbesondere der zeitliche Ablauf einer Ascorbinsäurekinetik festgelegt werden, wie sie ja, was die Ascorbinsäure im Ovar betrifft, nach den im Literaturteil erwähnten Befunden im Prinzip zu erwarten waren. Die

Dosisabhängigkeit von der Ovarreaktion konnte in einer eigenen Versuchsreihe für den acht-Stundenwert bestätigt werden (Tabellen 5, 6, 7). In Übereinstimmung mit den in gleicher Fragestellung an umfangreicherem Versuchsmaterial dargelegten Werten fanden wir eine deutliche Effektsteigerung, vor allem bei den niedrigeren Dosierungsabstufungen. Überraschend geringe Unterschiede zeigten die Werte der Nebennierenascorbinsäure, die offensichtlich ebensowenig durch Choriongonadotropin beeinflußt wurden, wie der Vitamin C-Gehalt im Thymus. Letzterer liegt mit 41 mg % im Streubereich des Normalwertes (siehe Tabelle 1).

Um eine Zeitkurve zu gewinnen, erfolgte eine Versuchsreihe mit der auf jeden Fall effektiven Dosis von 100 E Choriongonadotropin (Dosierungsabweichungen sind in den Ergebnistabellen im einzelnen aufgeführt). Von den Ergebnissen, die wir in den Tabellen 2, 3, 4, 7, 8, 9 wiedergegeben haben, sei hervorgehoben, daß tatsächlich eine zeitliche Abhängigkeit der Ascorbinsäurekinetik wiedergefunden werden konnte, wobei der Minimalwert zwischen 4 und 8 Stunden erreicht wurde. Zur Verdeutlichung der gefundenen Werte diene die in Abbildung 2 gezeigte Kurve, welche aus den Mittelwerten der oben angeführten Tabellen hergestellt wurde.

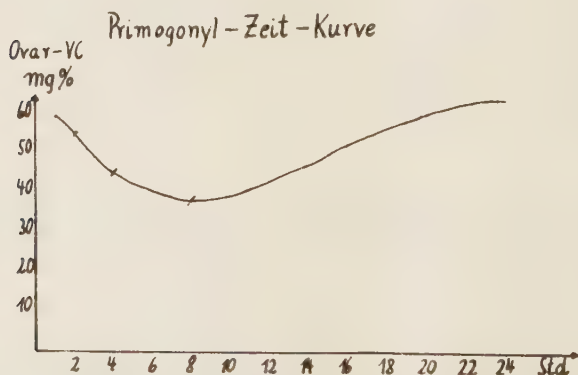


Abb. 2

Im einzelnen sind die Unterschiede in den Ovar-Ascorbinsäurekonzentrationen zwischen Kontrolltieren (d. h. Dioestrus) und 1-Stundenwerten ($P = 0,34 \%$), zwischen 2- und 4-Stundenwerten ($P = 1,21 \%$), zwischen 8- und 12-Stundenwerten ($P = 1,48 \%$) bei Anwendung des Wilcoxon-Vergleichs (72) als gesichert zu betrachten.

Die Schwankungen der Nebennieren-Ascorbinsäure-Gehalte erscheinen uns nicht charakteristisch verändert; der etwas geringere 1-Stundenwert ist möglicherweise auf einen unspezifischen Reiz durch die kurz vorher erfolgte Manipulation zurückzuführen. Jedenfalls konnten keine Ascorbinsäuredefizite in der Größenordnung, wie sie bei spez. ACTH-Anwendung festzustellen ist, gefunden werden.

III. Versuche mit Serumgonadotropin

Zum Vergleich von Gonadotropinen unterschiedlicher Herkunft stellten wir im Anschluß an die Versuche mit Choriongonadotropin Experimente mit Serumgonadotropin an. Die in Tabellen 10, 11, 12, 13 zusammengefaßten Werte zeigen gute Übereinstimmung mit den vergleichbaren Gruppen aus der Versuchsreihe mit Primogynol (Tabellen 2, 4, 5, 7). Ebenso wie beim Choriongonadotropin zeigt auch das niedrig dosierte Anteron nur geringen Effekt nach acht Stunden, während der Minimalwert im Ascorbinsäuregehalt nach acht Stunden bei höherer Dosis eindeutig ausgeprägt ist. Schon bei diesen niedrigen Tierzahlen lassen sich die Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten als gesichert annehmen ($P < 5 \%$).

Mit Ausnahme der hochdosierten 8-Stundengruppe von Tabelle 13 liegen die Nebennieren-Ascorbinsäure-Werte wieder relativ hoch, sind also nicht beeinträchtigt. Überraschenderweise zeigten sich Ascorbinsäure-Werte der Nebennieren bei den Tieren der Tabelle 13 erniedrigt, jedoch erlaubt die adrenale Empfindlichkeit bei unspezifischen Reizen sowie die geringe Tierzahl keine verbindliche Deutung.

IV. Versuche mit Östradiol und Progesteron

Um die Spezifität der Ascorbinsäure-Reaktion in den Ovarien nach Gonadotropingaben abzugrenzen, wurden in provozierenden Dosierungen zwei weibliche Sexualhormonpräparate verwendet, durch die in erster Linie eine Störung des hormonalen Funktionskreises der Gonadotropine hätte erwartet werden können. Dabei konnte nach Anwendung von 0,5 mg Östradiol nach 24 Stunden eine gewisse Erniedrigung der Ovarascorbinsäure festgestellt werden, die mit $P = 0,23\%$ als gesichert anzusehen ist.

Demgegenüber kommt es bei 2,5 mg subcutaner Progesteronapplikation zu keiner Beeinflussung der Ovarascorbinsäure. Das verwendete Versuchsmaterial von 7 bzw. 5 Tieren (Tabellen 14, 15) läßt eine gesicherte Angabe der Ergebnisse zu. In guter Übereinstimmung und im normalen Schwankungsbereich sind die Nebennieren-Ascorbinsäure-Werte angetroffen. Mit auffallender Konstanz und wiederum nicht beeinträchtigt sind die 42 bzw. 43 mg % des Thymus-Vitamins C.

V. Befunde bei seniler Sterilität weiblicher Ratten

Von weiblichen Ratten, die nach 1 1/2 jähriger Zuchtbenutzung im Institut sich nach dreimaliger Paarung als nicht mehr fertil erwiesen haben, gelangten 6 Tiere zur Untersuchung. Auch hierbei zeigte sich der Ascorbinsäuregehalt mit verhältnismäßig geringen Schwankungen, im normalen Bereich gelegen. Bei den drei Tieren, bei welchen noch Thymusreste gefunden werden konnten, erwiesen sich die Vitamin C-Werte wiederum als unverändert.

VI. Versuche bei partiellem Nahrungsentzug

Die für den Versuch vorgesehenen 11 Tiere wurden zunächst einer genauen Zyklus- und Gewichtskontrolle über einen Zeitraum von 10 - 12 Tagen unterzogen. Dann erfolgte ein Nahrungsentzug bis auf 5 g des gewöhnlichen Mischfutters jeden dritten Tag; Trinkwasser stand den Ratten ad libitum zur Verfü-

gung. Die Versuchszeit dauerte je nach der körperlichen Verfassung der Tiere 12 - 17 Tage. Täglich wurde durch Vaginalausstrich der Zyklus bestimmt und eine Gewichtskontrolle durchgeführt. Der Zyklusverlauf ist in der graphischen Darstellung (Abb. 3) aufgezeichnet. Alle Tiere setzten nach Beginn des Versuches mit dem Zyklus aus. In den Ausstrichen erschienen nur noch Leukocyten; das für den Oestrus typische Schollenstadium konnte nur noch bei zwei Tieren nach Beginn des Versuches je einmal festgestellt werden, dann sistierte auch bei diesen Ratten die ovarielle Tätigkeit.

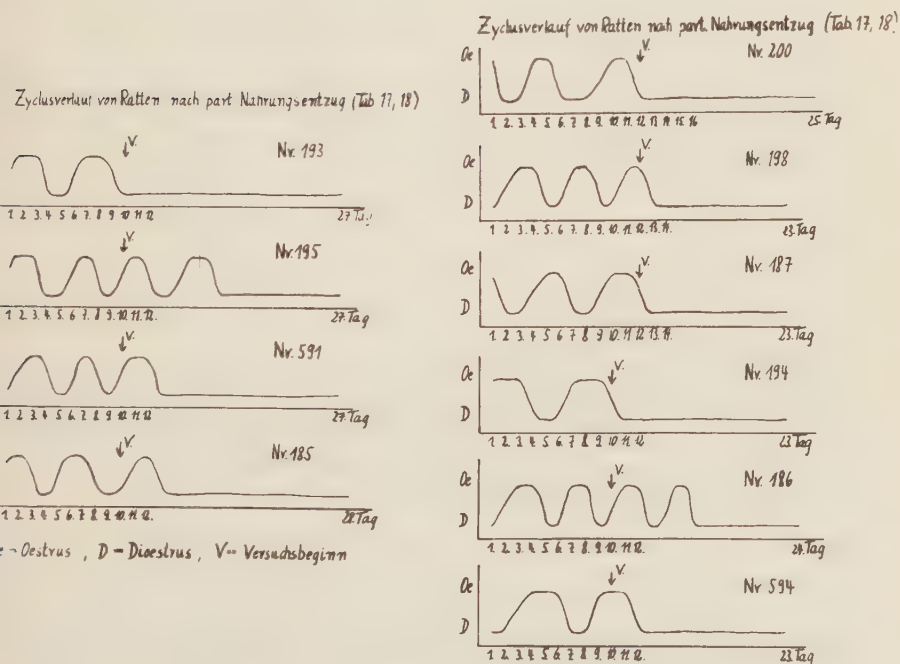


Abb. 3

Der Gewichtsverlust der Tiere war erheblich. Das Körpergewicht sank bei den Tieren der einen Versuchsgruppe von durchschnittlich 158 g auf 95 g, bei denen der anderen Gruppe von 164 g auf 98 g. Vergleichsweise war das Ovargewicht, bezogen auf das Körpergewicht bei Beginn des Versuches, 16 bzw. 13 und bei Versuchsende 27 bzw. 23 mg % (Tabellen 17, 18). Es haben also auch die Ovarien Anteil an der absoluten Gewichtsabnahme.

Wie schon im Literaturteil erwähnt, reagiert der Thymus sehr stark auf Veränderungen in der Ernährung. Bei allen Tieren dieser Versuchsserie konnte kein Thymus gefunden werden, da er der "Hungerinvolution" anheimgefallen war.

Die Nebennieren-Vitamin C-Werte liegen etwas unter dem Bereich der Kontrolltiere, jedoch ist der Abfall nicht so signifikant, daß daraus mehr als nur die Reaktionsbereitschaft der Nebennieren auf unspezifische Reize geschlossen werden kann. Charakteristisch ist, daß dabei die Nebennieren an der allgemeinen Körpergewichtsabnahme nicht teilnahmen, sondern besonders bei der ersten Versuchsgruppe eher Tendenz zur Hypertrophie zeigten.

Die beiden Mittelwerte des Ovar-Vitamins C liegen beide noch im Bereich der Kontrollwerte, wenn auch die 63 mg % bei dem Anoestrus-Zustand gegenüber den Dioestrus-Mittelwerten (z.B. 86 mg % (14)) erniedrigt erscheinen.

VII. Versuche mit nebennierenoperierten (NNOp) Tieren

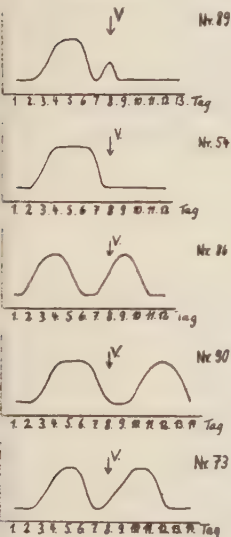
Nach vorheriger genauer Zykluskontrolle wurden 11 Ratten unter Äthernarkose beide Nebennieren exstirpiert. Fünf der Versuchstiere wurden zusammen mit Kontrolltieren nach fünf bzw. sechs Tagen verwertet, die verbleibenden sechs Tiere kommen erst nach 11 Tagen zum Versuch. Den Tieren stand Nahrung und NaCl-haltiges Wasser ad libitum zur Verfügung.

Der Vitamin C-Gehalt des Thymus ist noch im Schwankungsbereich der Kontrollwerte, während das Ovar-Vitamin C bei der Gruppe, welche am 5. bis 6. Tage zur Verwertung kam, mit 52 mg % (gesichert mit $P = 2,6\%$) wesentlich niedriger liegt als das der 2. Gruppe mit 70 mg %. Die letztgenannten Tiere waren offensichtlich über die Krisentage bereits hinaus (Tabellen 19, 20).

Die Entfernung der Nebennieren hatte innerhalb der Beobachtungszeit auf den Zyklusverlauf keinen einheitlichen Einfluß. Es konnte bei einigen Tieren eine

Verzögerung des ovariellen Geschehens um einen Tag beobachtet werden, bei zwei Tieren setzte der Zyklus sogar ganz aus, bei den restlichen Versuchstieren war überhaupt keine Reaktion zu erkennen. Der Zyklusverlauf der einzelnen Tiere ist in der graphischen Darstellung (Abb. 4) aufgezeichnet.

Zyklusverlauf von Ratten nach NNOp (siehe Tab 19,20)



Oe = Oestrus, D = Dioestrus, V = Versuchsbeginn

Zyklusverlauf von Ratten nach NNOp (siehe Tab 19,20)

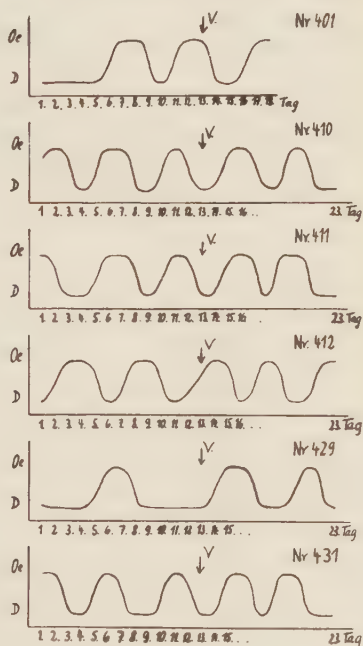


Abb. 4

VIII. Untersuchungen an männlichen Kontrolltieren.

Es wurden 15 Tiere in den verschiedensten Altersklassen untersucht. Die Thy-muswerte liegen höher als bei den untersuchten weiblichen Tieren. Jedoch sind diese Werte nicht vergleichbar, da die männlichen Tiere (abgesehen von Ge-schlechtsunterschieden) jünger in den Versuch genommen wurden.

Die Nebennierenwerte liegen im Bereich der weiblichen Kontrolltiere, obwohl das Gewicht der Nebennieren mit durchschnittlich 8,2 mg wesentlich unter dem der weiblichen Nebennieren liegt.

Die Vitamin C-Werte in den Hoden (Tabelle 21) sind abhängig vom Gewicht der Organe und damit auch vom Alter der Tiere. Ratten mit einem Körperge-wicht von 80 g und einem Hodengewicht von 160 mg zeigten einen Ascorbin-säuregehalt von ca. 42 mg % gegenüber 20 mg % bei Tieren mit einem Lebend-gewicht von 180 g und einem entsprechend hohen Hodengewicht (graphische Darstellung in Abb. 5).

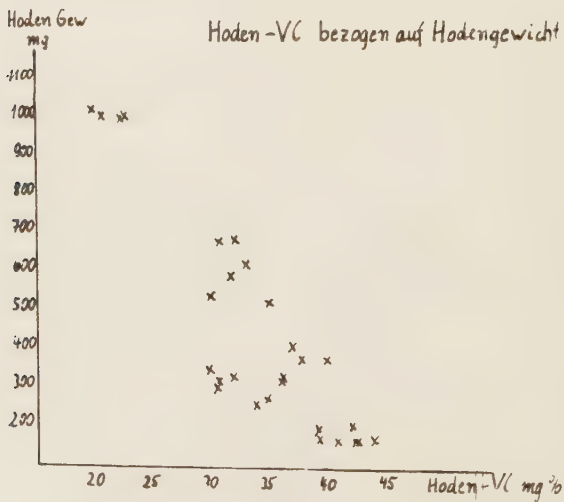


Abb. 5

X. Primogonylversuche bei männlichen Tieren

Für diese Versuchsreihe fanden in der Hauptsache Tiere, die kurz vor der Geschlechtsreife standen, Verwendung. Bei einer Dosierung von ungefähr 100 E und einer Versuchsdauer von acht Stunden (Tabelle 22) konnten keine von den Kontrollwerten abweichende Vitamin C-Gehalte festgestellt werden. Die Abhängigkeit der Hoden-Ascorbinsäure vom Hodengewicht und damit vom Alter des Tieres war nicht so deutlich herauszusehen, wie es bei den Kontrollen möglich war. Es liegt jedoch wahrscheinlich an der geringeren Gewichts Differenz der einzelnen Hoden. Eine ähnliche Versuchsanordnung mit 24 Stundenwerten (Tabelle 23) brachte ebenfalls keine Veränderungen in den Ergebnissen.

Abkürzungsverzeichnis für die folgenden Tabellen:

Prot. Nr.	Protokollnummer
Gew.	Gewicht
Adr.	Adrenalin
Ov.	Ovar
Kg.	Körpergewicht
E	internat. Einheiten
MW	Mittelwert
NN	Nebennieren
-	Leukocyten
-	Epithelzellen
-	verhorntes Epith.
M	Metoestrus
O	Dioestrus
•	Prooestrus
O	Oestrus

Tabelle 1 Mittelwertstab

Tier Gew.	Uterus Gew.	Ovar VC	Ovar VC mg %	Ovar /kg
MW 135	201	34	73	35
			+ 10,7	+ 8,5

Tabelle 2 Primogonyl-V

Prot. Nr.	Tier Gew.	Ute Gew	Ovar VC Mg %	Ovar /kg	Dosis E	Dauer Std.
155	142	245	71	32	150	1
182	156	255	71	33	100	1
419	130	165	42	22	130	1
151	140	300	49	34	140	1
153	150	225	45	42	150	1
178	141	240	71	29	140	1
441	150	175	57	28	150	1
0	159	255	81	37	150	1
444	150	215	60	38	150	1
1	134	210	67	31	130	1
	1452	2285	614	336		
W	145	229	61	34		
			+ 12,7	+ 4,3		

Hoden Gew. I	Hoden VC	Hoden VC mg %	Hoden Gew. II	Hoden VC	Hoden VC mg %	Dos. E	Dauer Std.
236	75	32	227	70	31	100	8
325	140	43	339	140	41	77	8
430	130	30	-	-	-	100	8
2440	110	25	-	-	-	100	8
3454	160	35	475	155	33	100	8
460	170	37	-	-	-	88	8
490	92	19	530	93	18	50	8
557	210	38	505	185	37	100	8
585	118	20	590	112	19	100	8

977	1205	279	2666	755	179		
5442	134	31	444	126	30		
		<u>+ 8, 3</u>			<u>+ 9, 3</u>		

Hoden Gew. I	Hoden VC	Hoden VC mg %	Hoden Gew. II	Hoden VC	Hoden VC mg %	Dos. E	Dauer Std.
270	79	29	263	78	29	100	24
271	113	41	278	113	40	90	24
364	110	31	336	105	31	90	24
432	145	34	438	145	33	85	24
545	165	30	553	170	30	90	24

5882	612	165	1868	611	163		
376	122	33	374	122	33		
		<u>+ 4, 8</u>			<u>+ 4, 3</u>		

V. DISKUSSION

Die von KARG (22) und SCHRAMM (14) berichteten Wirkungen von Chorion-gonadotropin auf die Rattenovarien wurden durch Versuche unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes erhärtet. Unter dem Einfluß einer spezifisch glandotropen Substanz kommt es ebenso, wie bei den Nebennieren bekannt war, zu einer Ascorbinsäureabnahme im Gewebe. Es sei auf die Versuche von HOF-MANN und Mitarbeiter (73), die bei Pflanzen hohe Ascorbinsäuregehalte bei geringer Karbohydrasen-Aktivität feststellen konnten, hingewiesen. Möglicherweise kommen dabei allgemeinere Gesetzmäßigkeiten des Ascorbinsäure-Stoffwechsels zum Ausdruck.

Diese ovar-stimulierende Wirkung von Choriongonadotropin konnte in einem Versuch auch mit Serumgonadotropin gezeigt werden, so daß eventuelle Unterschiede im Anteil an gonadotropen Hormonen in der Ascorbinsäure-Kinetik zum Ausdruck kamen.

Die Frage nach einer Spezifität des Ascorbinsäureabfalls in den Ovarien wurde durch eine Reihe von Versuchsanstellungen angegangen. Insbesondere ist hierbei der gesicherte Abfall bei einer hohen Oestrogenzufuhr hervorzuheben. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß Oestrogenen auch eine spezifische, im Sexualhormonkreis gelegene Wirkung zuerkannt werden muß, und nach DRE-SCHER (74) sogar eine direkte Stimulierung von Oestrogen am Ovar nicht ausgeschlossen ist.

Bei der Erniedrigung der Ascorbinsäure-Konzentration in den Ovarien nach partiellem Nahrungsentzug und in den Krisentagen (4. bis 6. Tag) nach Nebennierenextirpation sind wohl ubiquitäre Störungen des Ascorbinsäurehaushaltes, die nicht auf das Ovar beschränkt bleiben, zur Erklärung heranzuziehen.

Befunde, wonach bei zuchtuntauglichen sterilen weiblichen Ratten keine Veränderung der Ascorbinsäure-Konzentration der Ovarien festgestellt werden konnte, können nach oben dargelegter Auffassung durchaus mit einer Funktionslosigkeit korreliert werden. Eine interessante Parallele dazu sind die Befunde von BRÜGGEMANN und NIESAR (75), die weder für Vitamin A noch für Vitamin E bei Zyklussterilität von Rindern einen verminderten Vitamingehalt in den Ovarien feststellen konnten. Die Ursachen der Konzentrationsabnahme der Ascorbinsäure wurden kürzlich von KARG (76) ausführlich diskutiert, wobei Veränderungen der Bezugsgröße "Substrat", Utilisation und Ausschwemmung

in Betracht gezogen wurden. An gleicher Stelle sind auch die Mißerfolge, in den Hoden durch spezifisch glandotrope Stimulierung eine Ascorbinsäureerniedrigung methodisch erfassen zu können, auf die Schwierigkeiten zurückgeführt worden, den geringen Anteil an aktivem stimulierbarem Interstitialgewebe selektiv in seiner Ascorbinsäure-Kinetik zu betrachten.

Die Ascorbinsäuregehalte der Thymen zeigten sich bei allen Versuchen von überraschender Konstanz. Unterschiede konnten lediglich in bezug auf Geschlechts- und Altersdifferenzen erzielt werden, und zwar lagen die Ascorbinsäuregehalte der weiblichen Tiere bei ca. 40 mg % und die der jüngeren männlichen Tiere bei ca. 50 mg %. Insulte, die den Ascorbinsäuregehalt der Ovarien und der Nebennieren verändert hatten, zeigten sich am Thymus als vollkommen wirkungslos. Dieser Befund darf als ein erneuter Hinweis dafür gelten, daß der Thymus nicht im aktiven Sinne in endokrine Korrelationen dieser steroidhormon-produzierenden Drüsen eingreift.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Insgesamt wurden 186 weibliche und männliche Albino-Ratten für die Versuche verwendet. Die kolorimetrische Bestimmung der Ascorbinsäure-Konzentrationen erfolgte in Nebennieren, Ovarien, Hoden und Thymen.
2. Die Versuchsanordnungen umfaßten die Dosisabhängigkeit der Ascorbinsäure-Kinetik nach Gaben von Choriongonadotropin; nach Verabfolgung von Östradiol und Progesteron, die Veränderungen im zeitlichen Verlauf bei Choriongonadotropin und Serumgonadotropin, weiter die Wirkung von Hunger, beidseitiger Nebennierenextirpation und seniler Sterilität auf den Vitamin C-Gehalt von Nebennieren, Gonaden und Thymen.
3. Eine zeitliche Abhängigkeit der Ascorbinsäure-Kinetik nach Gaben von Choriongonadotropin wurde reproduziert, wobei der Minimalwert zwischen 4 und 8 Stunden bei Ovarien lag. Nebennieren, Hoden und Thymen zeigten keine Beeinflussung durch Choriongonadotropin.
4. Mit Serumgonadotropin wurde ebenfalls eine zeitliche Abhängigkeit der Ascorbinsäure-Kinetik nur in den Ovarien erzielt.
5. Bei Anwendung provozierender Dosierungen von Östradiol und Progesteron kam es nur nach Anwendung von 0,5 mg Östradiol nach 24 Stunden zu einer Erniedrigung der Ovarascorbinsäure, während alle übrigen Werte nicht beeinträchtigt wurden.
6. Die Ascorbinsäurewerte bei seniler Sterilität weiblicher Ratten zeigten sich mit geringen Schwankungen im normalen Bereich.
7. Bei partiellem Nahrungsentzug über 12 - 17 Tage war bei allen Tieren ein Sistieren des Zyklus zu beobachten. Mit Ausnahme der Nebennieren kam es allgemein zu einem starken Gewichtsverlust. Die Thymen waren restlos der Hungerinvolution anheimgefallen. Die Ascorbinsäurewerte zeigten keine signifikanten Veränderungen.
8. Die Entfernung beider Nebennieren hatte keinen einheitlichen Einfluß auf den Zyklus der Tiere. Das Ovar-Vitamin C war bei Tieren, die innerhalb der Krisis in den Versuch genommen wurden, etwas erniedrigt, die Thymuswerte hielten sich im Bereich der Kontrollwerte.
9. Die Thymuswerte jüngerer männlicher Kontrolltiere lagen höher als die

der weiblichen Kontrollen. Der Vitamin C-Gehalt der Hoden ist abhängig vom Gewicht der Organe und damit vom Alter der Tiere. Mit zunehmendem Hodengewicht nehmen die Vitamin C-Werte ab.

10. Eine Abhängigkeit der Hoden-Ascorbinsäure von einer Stimulierung des Organismus mit Choriongonadotropin konnte nicht festgestellt werden. Die Vitamin C-Werte der Nebennieren und Thymen lagen im Bereich der Kontrollwerte.

SUMMARY

In this study the ascorbic acid content of adrenals, gonads and thymus of rats was measured. There could be demonstrated a reaction of the gonad ascorbic acid by specific insults, similar as known at the adrenals. The ascorbic acid content of thymus at all researches was constant.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Szent-Györgyi, A.: Biochem. J. 22, 1387, (1928) .
2. Franke, W.: Klin. Wschr. 36/17, 789, (1958) .
3. Stepp, W., J. Kühnau, H. Schröder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Bd. II, F. Enke-Verlag, Stuttgart 1957.
4. Tangl, H.: Die Rolle der Vitamine, Hormone und Antibiotika in der Tierzucht. Akad. Kiado Budapest 1959.
5. Bukatsch: Hoppe-Seylers Z. phys. Chem. 262, 1, (1939) .
6. Kersten, K., W. Kersten, H. J. Staudinger: Biochem. Z. 328, 24, (1956) .
7. Kirsch, K., H. J. Staudinger: Biochem. Z. 331, 195, (1959) .
8. Huszak, J.: Z. phys. Chem. 219, 257, (1933) .
9. Mendive, J. R., V. Deulofeu: Z. phys. Chem. 236, 208, (1935) .
10. Fujita, A., T. Ebihara: Biochem. Z. 290, 201, (1937) .
11. Neuweiler, W.: Schweiz. Med. Wschr. 65, 539, (1935) .
12. Biskind, G. R., D. Glick: J. biol. Chem. 113, 27, (1936) .
13. Coste, F., F. Delbarre, F. Lacronique: Comt. Rend. Soc. de biol. 147, 611, (1953) .
14. Schramm, W.: Vet. -med. Diss. München (1958) .
15. Pincus, G., J. Bergmann: Am. J. Physiol. 119, 455, (1937) .
16. Ehmke, D. A., D. L. Davey, E. N. Todhunter: J. of Nutrition 58, 281, (1952) .
17. Cleasson, L., E. Diszfalusy, N. Hillarp, B. Högberg: Acta physiol. Scand. 16, 183 (1948) .
18. Cleasson, L., N. Hillarp, B. Högberg, B. Hökfelt: Acta endocrin. 2, 249, (1949) .
19. Cleasson, L., Hillarp, N., B. Högberg: Acta physiol. Scand. 29, 329, (1953) .
20. Hökfelt, B.: Acta physiol. Scand. 20, 172, (1950) .

1. Noach, E. L., G. P. van Rees: Acta endocrin. 27, 502, (1958).
2. Karg, H.: Klin. Wschr. 35, 643, (1957).
3. Giroud, A., C. P. Leblond, M. Giroux: Comt. rend. Acad. de Soc. 198, 851, (1934).
4. Henkes, H. E.: Thesis, Utrecht 1942.
5. Glick, D., G. R. Biskind: J. biol. Chem. 110, 1, (1935).
6. Giroud, A.: Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung 1, 105, (1938).
7. Sayers, G., M. A. Sayers, T. Y. Liang, C. N. H. Long: Endocrin. 33 1, (1946).
8. Briggs, F. N., W. Toepel: Endocrin. 62, 24, (1958).
9. Mouson, P. L., W. Toepel: Endocrin. 63, 785, (1958).
10. Sayers, M. A., G. Sayers, L. A. Woodbury: Endocrin. 42, 379, (1948).
11. Long, C. N. H., E. G. Frey: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 59, 67, (1945).
12. Abderhalden, R.: Die Hormone. Springer-Verlag, 1949.
13. Mosonyi, J.: Hoppe-Seylers Z. phys. Chem. 250, 132, (1937).
14. Tesseraux, H.: Physiol. u. Path. d. Thymus. Barth-Leipzig, 1953.
15. Grau, H.: Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 23, 404, (1955).
16. Hammar, J. A.: Upsala Läk. för. Förh. 44, 319, (1939).
17. Bomskov, Ch.: Arch. Klin. Chir. 200, (1940).
18. Bargmann, W.: Handbuch d. mikr. Anat. d. Mensch. Bd. VI/4, Springer-Verlag.
19. Karg, H.: Vet.-med. Habilitationsschrift, München 1958.
20. Dischreit, J.: Österr. Ztschr. Khk. 2, 157, (1948).
21. Karg, H.: Vitamine u. Hormone 7, 393, (1957).
22. Plagge, J. C.: J. of Morphol. 68, 519, (1941).
23. Dougherty, T. F.: Physiol. Reviews 32, 379, (1952).
24. Brodin, S. E.: Acta anatomica 11, 586, (1951).

45. Selye, H.: Acta endocrin. 20, 1, (1955).
46. Elert, R.: Vortr. 2. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 1955. Springer-Verlag, 1956.
47. Moon, H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 37, 34, (1937).
48. Selye, H.: Brit. J. Exp. Path. 17, 234, (1936).
49. Bachmann, R.: Die Nebenniere. Handb. d. mikr. Anat. d. Mensch. Bd. VI/5, 1953. Springer-Verlag.
50. Baker, B. L.: D.J. Ingle, C. H. Li: Am. J. Anat. 88, 313, (1951).
51. Studer, A.: Z. ges. exp. Med. 121, 287, (1953).
52. Teppermann, J., F. Engel, C. N. Long: Endocrin. 32, 373, (1943).
53. White, A., T.F. Dougherty: Endocrin. 41, 230, (1947).
54. Selye, H.: Nature 138, 32, (1936).
55. Frank, J., L. Kumagai, T. F. Dougherty: Endocrin. 52, 656, (1953).
56. Szego, C. M., A. White: Endocrin. 48, 576, (1951).
57. Yavorsky, M., Ph. Almadan, C. G. King: J. biol. Chem. 106, 525, (1934).
58. Morgano, G.: Ghiandole endocr. e vit. A. Pesce-Genova 1952.
59. Glick, D., G. R. Biskind: J. of biol. Chem. 114, 1, (1936).
60. Giroud, A., C. P. Leblond: L'acide ascorb. dans les tissus et sa dédetection. Paris 1934.
61. Clara, M.: Vitamine u. Hormone. 6, 12, (1955).
62. Roe, J., C. A. Kuether: J. biol. Chem. 147, 399, (1943).
63. Brüggemann, J., H. Karg, O. Käppeler: Vitamine u. Hormone 7, 200, (1956).
64. Mathies, H.: Z. Rheumaforschg. 18, 308, (1959).
65. Mathies, H.: Z. ges. exp. Med. 131, 118, (1959).
66. Kaiser, J.: Med.-Diss. München 1957.
67. Kuepach, M. v.: Med. Diss. München 1957.

68. Laschet, U., W. Hohlweg, Ch. Czeczotka: Endokrinologie 37, 5 - 6, (1959) .
69. Long, J. A., H. M. Evans: Memoirs Univ. of Calif. 6, (1922) .
70. Young-Boling-Blandau: Anat. Rec. 80, 37, (1941) .
71. Verzar: Zitiert nach Schramm (14) .
72. Waerden, B. L. van der: Mathem. Statist. Bd. 87, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag.
73. Hofmann, E., E. Wolf: Kali-Briefe 3, (1955) .
74. Drescher, J.: 2. Symp. d. deutsch. Ges. f. Endokrin. 1955, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag.
75. Brüggemann, J., K. H. Niesar: Vitamine u. Hormone 7, 10, (1956) .
76. Karg, H.: Votr. deutsch. Ges. f. Endokrin. Kiel 1959, Springer-Verlag (im Druck) .

Am Schluß meiner Arbeit sage ich Herrn Prof. Dr. Dr.
Jhs. Brüggemann meinen Dank für die Überlassung
des Themas.

Ferner gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. H. Karg
für wertvolle Hinweise und Anregungen zur Gestaltung
der Arbeit.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Sägewerksbesitzers Josef Lipp und dessen Ehefrau Elisabeth geb. Petz, wurde ich, Franz Adolf Günther Lipp am 23. Februar 1935 in Gründl (Bayern) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Lechbruck trat ich im September 1946 in die Oberrealschule in Kempten ein. Im Jahre 1948 wechselte ich über in die Oberrealschule Füssen, wo ich am 14. Juli 1954 die Reifeprüfung bestand.

Von 1954 bis 1959 studierte ich an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und legte hier im ersten Halbjahr 1959 die tierärztliche Prüfung ab.

Seit August 1959 bin ich als Veterinärpraktikant in Gaimersheim (Bayern) tätig.

